

Requested document:	JP6107602 click here to view the pdf document
---------------------	---

PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 1-PHENYLETHYLAMINE

Patent Number:

Publication date: 1994-04-19

Inventor(s): NAKAI SAKIE; SATOU HARUYO

Applicant(s): TORAY INDUSTRIES

Requested Patent: [JP6107602](#)

Application Number: JP19920260423 19920930

Priority Number(s): JP19920260423 19920930

IPC Classification: C07C211/27; C07B57/00; C07C209/88

EC Classification:

Equivalents: JP3284607B2

Abstract

PURPOSE: To optically resolve (RS)-1-phenylethylamine in high yield and in high optical purity by using a specific resolving agent such as optically active N-formylphenylglycine obtainable from an inexpensive raw material and reusable. CONSTITUTION: (RS)-1-Phenylethylamine is optically resolved by using a compound selected from optically active N-formylphenylglycine, an optically active tartaric acid anilide derivative of the formula (R is methoxy or nitro) and optically active N-benzoylmethionine as an optically resolving agent to give optically active 1-formylphenylamine. The resolving agent such as optically active N-p-nitrobenzoylalanine is obtained in high yield by reacting a basic aqueous solution of alanine with p-nitrobenzoyl chloride and precipitating with an acid. The resolving agents used are slightly soluble, can be recovered from a solution of diastereomer salt in high yield and decomposition and racemization hardly occur in the recovery process.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-107602

(43) 公開日 平成6年(1994)4月19日

(51) Int.Cl.⁵
C 07 C 211/27
C 07 B 57/00
C 07 C 209/88

識別記号
C 07 C 211/27
3 6 0

府内整理番号
9280-4H
7419-4H

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全4頁)

(21) 出願番号 特願平4-260423

(22) 出願日 平成4年(1992)9月30日

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 中井 佐喜恵

愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東
レ株式会社名古屋事業場内

(72) 発明者 佐藤 治代

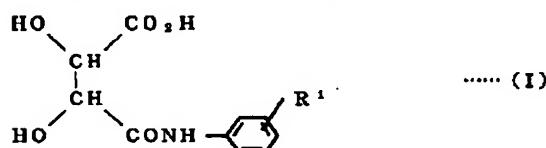
愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東
レ株式会社名古屋事業場内

(54) 【発明の名称】 光学活性1-フェニルエチルアミンの製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 工業的に実用化可能な光学活性1-フェニル
エチルアミンの製造法を提供する。

【構成】 (R S)-1-フェニルエチルアミンを、光
学活性N-p-ニトロベンゾイルアラニン、光学活性N
-ホルミルフェニルグリシン、一般式Iの光学活性酒石
酸アニリド誘導体および光学活性N-ベンゾイルメチオ
ニンから選ばれた化合物を分割剤として光学分割する。



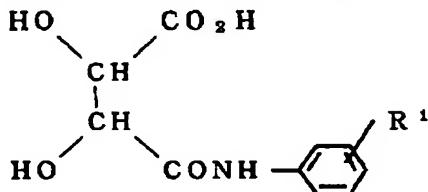
(R¹はメトキシ基またはニトロ基を表す。)

【効果】 化学的に安定で、工業的に供給可能な分割剤
を用い、高収率、高純度の1-フェニルエチルアミンが
得られる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (R S) - 1-フェニルエチルアミン
を、光学活性N-p-ニトロベンゾイルアラニン、光学*



2

*活性N-ホルミルフェニルグリシン、次の一般式(I)

【化1】

..... (I)

(式中、R¹はメトキシ基またはニトロ基を表す。)で表される光学活性酒石酸アニリド誘導体および光学活性N-ベンゾイルメチオニンから選ばれた化合物を分割剤として用いて光学分割することを特徴とする光学活性1-フェニルエチルアミンの製造法。

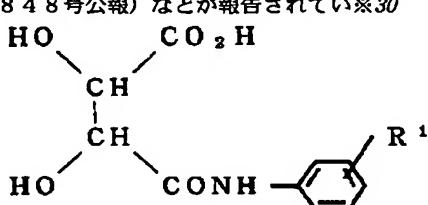
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、(R S) - 1-フェニルエチルアミンから光学分割法により塩基性光学分割剤として、また不斉誘導化試薬として有用な光学活性1-フェニルエチルアミンの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、光学活性な1-フェニルエチルアミンの製造法としては、(R S) - 1-フェニルエチルアミンを光学分割する方法が知られている。たとえば、(1) (+) - 酒石酸または(-) - リンゴ酸を分割剤として光学分割する方法(Organic Synthesis, Coll. Vol. 2 506, (1943))、(2) 光学活性マンデル酸を分割剤とする方法(特開昭56-26848号公報)などが報告されてい※30



(式中、R¹はメトキシ基またはニトロ基を表す。)で表される光学活性酒石酸アニリド誘導体および光学活性N-ベンゾイルメチオニンから選ばれた化合物を分割剤として用いて光学分割することを特徴とする光学活性1-フェニルエチルアミンの製造法である。

【0006】以下、本発明の構成を詳細に説明する。

【0007】本発明で用いる分割剤は、光学活性なN-p-ニトロベンゾイルアラニン、光学活性N-ホルミルフェニルグリシン、上記式(I)で表される光学活性酒石酸アニリド誘導体および光学活性N-ベンゾイルメチオニンから選ばれた化合物であり、そのD体、L体を目的に応じて使い分けることができる。

【0008】すなわち、本発明で用いる分割剤の具体例

※る。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記方法のうち(1)は、その操作が繁雑で、純粋な光学活性体を得るために何回かの再結晶を繰返す必要があり実用化可能なレベルではなく、(2)は、光学活性マンデル酸の溶媒に対する溶解性が比較的高いために回収率が低く、工業的には必ずしも有利な分割方法とはいえない。

【0004】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは、工業的に実用化可能な光学活性1-フェニルエチルアミンの製造法を確立することを目的として鋭意検討した。その結果、この目的は特定の光学活性化合物を分割剤として用いて光学分割することにより達成されることが判った。

【0005】すなわち、本発明は(R S) - 1-フェニルエチルアミンを、光学活性N-p-ニトロベンゾイルアラニン、光学活性N-ホルミルフェニルグリシン、次の一般式(I)

【化2】

..... (I)

としては、光学活性N-p-ニトロベンゾイルアラニン、光学活性N-ホルミルグリシン、光学活性o-ニトロ-酒石酸アニリド、光学活性m-ニトロ-酒石酸アニリド、光学活性p-ニトロ-酒石酸アニリド、光学活性o-メトキシ-酒石酸アニリド、光学活性m-メトキシ-酒石酸アニリド、光学活性p-メトキシ-酒石酸アニリド、光学活性N-ベンゾイルメチオニンなどが挙げられる。

【0009】光学活性N-p-ニトロベンゾイルアラニンはアラニンの塩基性水溶液にp-ニトロベンゾイルクロリドを加えて反応させた後、酸析することにより高収率で得ることができる。また、光学活性酒石酸アニリド誘導体は、たとえば、酒石酸に無水酢酸を反応させて得

られるジアセチル酒石酸無水物に置換アニリンを反応させた後、加水分解することにより高収率で得ることができる。

【0010】もちろんこれ以外の方法で製造したものであっても何ら問題はない。

【0011】本発明で用いられる分割剤は、いずれも非常に安定な化合物であり、分割回収の際に分解、ラセミ化することはほとんどない。すなわち、本発明で用いる分割剤は安価に工業的に入手可能な化合物である。

【0012】本発明において、原料として用いられる1-フェニルエチルアミンはアセトフェノンの還元アミノ化により製造され、工業的に市販されている化合物である。

【0013】本発明において原料として用いられる(RS)-1-フェニルエチルアミンは、(R)-1-フェニルエチルアミンと(S)-1-フェニルエチルアミンとを等量含むラセミ型混合物だけでなく、いずれか一方の光学異性体を等量以上に含む混合物も包含する。

【0014】(RS)-1-フェニルエチルアミンの光学分割は次の手順と条件で行う。

【0015】まず、溶媒中で(RS)-1-フェニルエチルアミン1モルに対して0.3~1.5モル、好ましくは0.5~1.2モルの分割剤を接触させてジアステレオマー塩をつくる。この時、塩酸、硫酸、りん酸などの鉱酸あるいは辛酸、酢酸などの有機酸を共存させてよい。鉱酸、有機酸の使用量は、分割剤と合せて(RS)-1-フェニルエチルアミン1モルに対して0.3~1.5モル、好ましくは0.5~1.2モル量である。

【0016】ここで、使用する溶媒としては、(RS)-1-フェニルエチルアミンと分割剤を溶液中で化学的に変質せしめることなく、かつ、ジアステレオマー塩を析出せしめるものであればよい。たとえば、水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのプロトン溶媒、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、クロロホルム、トルエンなどの有機溶媒またはこれらの混合溶媒を用いることができる。好ましい溶媒は水、エタノールまたはこれらの混合溶媒であり、工業的には特に水が好ましい。

【0017】(RS)-1-フェニルエチルアミンに分割剤を接觸させる方法としては、前記溶媒中に(RS)-1-フェニルエチルアミンおよび分割剤を一挙に加えてもよいし、それらを順次加えてよい。さらにあらかじめ(RS)-1-フェニルエチルアミンと分割剤からつくった塩を、前記溶媒中に溶解あるいは懸濁させてもよい。また、鉱酸や有機酸を共存させる場合も同様に、一挙に加えてもよいし、それらを順次加えてよい。

【0018】次に、かくして得られたジアステレオマー塩を含む溶液を冷却および/あるいは濃縮すると、難溶性のジアステレオマー塩が溶液から晶析してくる。

【0019】難溶性のジアステレオマー塩が溶液から析出させる際の温度は使用する溶媒の凝固点から沸点の範囲であればよく、目的に応じて適宜決められるが、通常は0℃から100℃の範囲で十分である。

【0020】難溶性のジアステレオマー塩の結晶は、濾過、遠心分離などの通常の固液分離法によって容易に分離することができる。

【0021】一方、難溶性のジアステレオマー塩を分離した残りの母液を冷却および/あるいは濃縮し、易溶性のジアステレオマー塩を析出せしめた後、これを分離することもできる。

【0022】また、鉱酸や有機酸を共存させる場合には母液を冷却および/あるいは濃縮すれば鉱酸塩や有機酸塩が析出してくるので、これも分離することができる。

【0023】かくして得られる各ジアステレオマー塩を適當な方法で分解することによって、(R)-1-フェニルエチルアミンまたは(S)-1-フェニルエチルアミンと分割剤を分離・採取することができる。

【0024】ジアステレオマー塩の分解方法は任意であり、たとえば水性溶媒中酸またはアルカリで処理する方法などが適用できる。たとえば、ジアステレオマー塩を水中に溶解または分散させた中に水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を添加し、これをトルエン、クロロホルムなどの有機溶媒で抽出すると(R)-1-フェニルエチルアミンまたは(S)-1-フェニルエチルアミンが有機溶媒層に抽出されてくるので、抽出後溶媒を留出することによって容易に光学活性1-フェニルエチルアミンを得ることができる。さらに抽残水層に硫酸や塩酸などの鉱酸を添加すれば水に難溶性の分割剤が析出する。また、分割剤として酒石酸アリド誘導体を用いる場合には、たとえばジアステレオマー塩を水中に溶解または分散させた中に硫酸、塩酸などの鉱酸を添加すると水に難溶性の酒石酸アリド誘導体が析出し、(R)-1-フェニルエチルアミンまたは(S)-1-フェニルエチルアミンの鉱酸塩の水溶液が得られる。この水溶液中に水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を添加し、これをトルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテルなどの有機溶媒で抽出すると(R)-1-フェニルエチルアミンまたは(S)-1-フェニルエチルアミンが有機溶媒層に抽出されてくるので、抽出後溶媒を留出することによって容易に光学活性1-フェニルエチルアミンを得ることもできる。

【0025】本発明で用いる分割剤はいずれも水に難溶性であり、ジアステレオマー塩溶液から高収率で回収することができ、しかも回収過程で分解、ラセミ化することはほとんどない。

【0026】つまり、この分割剤は光学活性が保持されているので再使用して光学分割を行うことができる。

【0027】

【実施例】以下、実施例により本発明を説明するが、本

発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

【0028】なお、実施例中1-フェニルエチルアミンの光学純度(%ee)は、ジ-p-トルオイル-レ-酒石酸無水物(L-PTAN)と反応させた後、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により次の条件下で分析を行った。

【0029】カラム: CAPCELL PAK SG1
20(資生堂) 4.6mmΦ×150mm

溶離液: 0.05%リン酸/メタノール=40/60

流速: 1.0ml/min

検出: UV 254nm

保持時間: (R)-1-フェニルエチルアミンとL-PTANとの反応物18.7分、(S)-1-フェニルエチルアミンとL-PTANとの反応物21.6分。

【0030】実施例1

(RS)-1-フェニルエチルアミン3.6g(0.030モル)(以下、1-フェニルエチルアミンを“PA”と略記する)、N-p-ニトロベンゾイル-レ-アラニン7.0g(0.030モル)に水67mlを加え、約50℃で加熱溶解した後ゆっくり冷却した。25℃で3時間攪拌した後、析出した結晶を濾別し、白色結晶2.9g(0.008モル)を得た。(R)-PAに対する晶析率は55%、光学純度は76%eeであった。

【0031】この塩に2N-NaOH5mlを加えジクロロメタンで抽出し、有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去することにより、0.95g(0.008モル)の(R)-PAを得た。

【0032】実施例2

(RS)-PA7.2g(0.060モル)、N-p-ニトロベンゾイル-レ-アラニン7.0g(0.030モル)に0.5N-HCl60mlを加え、約60℃で加熱溶解した後ゆっくり冷却した。20℃で3時間攪拌した後、析出した結晶を濾別し、白色結晶7.6g(0.021モル)を得た。(R)-PAに対する晶析率は70%、光学純度は80%eeであった。

【0033】実施例3

(RS)-PA5.0g(0.041モル)、N-ホルミル-D-フェニルグリシン7.4g(0.041モル)に水50mlを加え、約50℃で加熱溶解した後ゆっくり冷却した。28℃で3時間攪拌した後、析出した結晶を濾別し、白色結晶3.6g(0.012モル)を得た。(S)-PAに対する晶析率は58%、光学純度は63%eeであった。

【0034】この塩に2N-NaOH6mlを加えジエチルエーテルで抽出し、有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去することにより、1.45gの(S)-PAを得た(光学純度は63%ee)。

【0035】実施例4

(RS)-PA2.3g(0.019モル)、o-メトキシ-レ-酒石酸アニリド4.9g(0.019モル)に水43mlを加え、約50℃で加熱溶解した後ゆっくり冷却した。

【0036】28℃で3時間攪拌した後、析出した結晶を濾別し、白色結晶2.4g(0.006モル)を得た。(S)-PAに対する晶析率は66%、光学純度は72%eeであった。

【0037】この塩に2N-HCl4mlを加えて、析出したo-メトキシ-レ-酒石酸アニリドを回収した後2N-NaOH5mlを加えジエチルエーテルで抽出し、有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去することにより、0.71gの(S)-PAを得た(光学純度は73%ee)。

【0038】実施例5

(RS)-PA2.4g(0.020モル)、o-ニトロ-レ-酒石酸アニリド5.4g(0.020モル)に水100mlを加え、約65℃で加熱溶解した後ゆっくり冷却した。28℃で3時間攪拌した後、析出した結晶を濾別し、黄色結晶1.8g(0.005モル)を得た。

(R)-PAに対する晶析率は46%、光学純度は84%eeであった。

【0039】実施例6

(RS)-PA3.7g(0.031モル)、N-ベンゾイル-レ-メチオニン7.8g(0.031モル)に水50mlとエタノール20mlの混合溶媒を加え、約50℃で加熱溶解した後ゆっくり冷却した。15℃で5時間攪拌した後、析出した結晶を濾別し、白色結晶1.7g(0.005モル)を得た。(R)-PAに対する晶析率は32%、光学純度は81%eeであった。

【0040】この塩に1N-NaOH6mlを加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去することにより、0.6g(R)-PAを得た(光学純度は82%ee)。

【0041】

【発明の効果】

(1) 本発明で使用する分割剤は、安価な原料から高収率で得られるため、工業的に供給可能である。

(2) 本発明で使用する分割剤は、化学的に非常に安定なため、ジアステレオマー塩溶液から高収率でラセミ化することなく回収することができ、分割剤に再使用が可能である。

(3) 本発明方法は、収率および光学純度においても優れている。

(4) 従って、本発明によれば工業的に実用化可能な光学活性1-フェニルエチルアミンの製造法が提供できる。